

総 説

再生誘導能をもつインテリジェント型インプラント デバイスの開発

波田野典子*, 鄭 雄 一*,**

要旨：少子高齢化が進む現在，不可逆性の骨格系障害に対する組織工学に脚光が当たっている．いくつかの足場素材が試されているものの，臨床家はその性能に満足していない．われわれは，足場の形状適合性に着目して，リン酸カルシウムバイオマテリアルの三次元形状をインクジェットプリンターや射出成形によってミリメートルからマイクロメートルレベルで精密に制御し，新たな人工骨を開発している．また，人工軟骨や人工椎間板の素材としては，ナノメートルレベルで相互連結可能なマクロマの形状を制御して，きわめて均一なネットワークをもつ高強度ハイドロゲルを開発することに成功している．三次元の形状をさまざまなレベルで制御することにより，バイオマテリアルの性能を飛躍的に向上させることが可能である．これらをさらに生理活性物質などと組み合わせることで，大多数の患者に対して有効な治療法が提供できると考えている．

社会の高齢化に伴い，骨や軟骨の不可逆性疾患は加速的に増加している．骨や軟骨の疾患はがん・心疾患・脳血管障害などと比較して直接的に死に至ることはないものの，生活の質「QOL」に対する影響はきわめて大きい．QOLの最悪の状態は寝たきりであるが，老人の寝たきりの原因において，骨疾患・軟骨疾患はそれぞれ約10%を占め，合わせて20%にもなる．また，顎・顔面領域における骨軟骨の欠損は，患者のQOLに深刻なダメージを及ぼす¹⁾．不可逆性の臓器不全に対する既存の治療戦略として臓器移植や人工臓器があるが，それぞれドナー不足や不十分な機能代替の問題があり，最近では組織工学を用いた再生医療が盛んに研究されている．組織工学の三本柱は，細胞源・シグナル因子・足場素材である．本来，これら三者が十分に検討され組み合わせられることで臨床的に有用な再生医療が実現すると考えられているが，最近では基礎幹細胞生物学に大きな脚光があたり細胞源の研究に投資が集中しがちである．しかしながら，細胞治療は，コスト・安全性の面から見ると，実用性はまだまだ低いと言わざるを得ない．われわれのグループでは，シグナル因子と足場材料に焦点を当てて，より実用性の高い再生医療を目指している．

不可逆性の骨疾患に関する治療法は，自家骨移植がゴールドスタンダードであるといえる．自家骨移植は，患者自身の腸骨・腓骨・頭蓋骨などから健全な骨を採取して，これを手術室で徒手加工し，欠損部に移植する方

法である．自分の生きた骨を用いるので強度にすぐれ，生きた細胞とサイトカインを含み，機能はきわめてよい．しかし，健全部から骨を採取するため，侵襲は大きく，採取できる骨の量も限られている．他家骨移植は死体保存骨を移植するものであるが，日本では文化的背景もあり普及していない．生きた細胞はなく，サイトカインも一部失活しているため，自家骨に対して機能はかなり劣る．また採取の際の汚染や，交差感染の危険性などがある．他家骨のかわりに日本でよく用いられているのが，リン酸カルシウムを主成分とする人工骨である．鋳石から作られるため安全性・侵襲性に問題がないものの，生きた細胞やサイトカインを含まず，また，強度も不十分で，機能的には最も劣っている．さまざまな形状の人工骨が販売されているが，臨床家の多くがその性能に満足していない（図1）²⁾．

われわれのグループは，人工骨の三次元形状を精密に制御することで機能を向上させることができるのではないかと着想し，研究を進めている．バルク型の人工骨に関してはミリメートルレベルでの形状制御を，顆粒状の人工骨に関してはマイクロメートルレベルでの形状制御を行い，その性能に関する効果を検討している．

バルク型の人工骨に関しては，焼結で製造したブロック状の多孔体を手術室で徒手切削して，患部の形状に合わせるという方法が一般に用いられてきた．しかし，この方法は造形精度が低く，手術時間も延びて患者に対す

*東京大学大学院医学系研究科臨床医工学部門

**東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻（医学系研究科兼任教授）
（2012年7月20日受付；2012年9月3日受理）

	生体分解 吸収性	強度	形状・ 操作性	安全性・ 侵襲性	再生 誘導能
自家骨移植	○	○	×	×	○
他家骨移植	○	○	△	×	△
人工骨移植	多孔性 ブロック	×~△	×~△	△	○
	顆粒	△	×	×	○
	ペースト	×	×~△	△	○

○:よい, △:まあまあ, ×:よくない

図1 不可逆性骨障害に対する現行の治療戦略

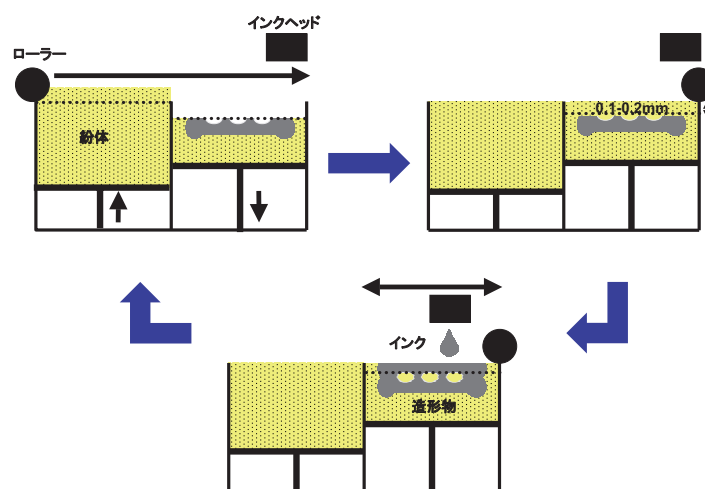


図2 インクジェットプリンターによる三次元造形

る侵襲も大きい。リン酸カルシウムの三次元造形法として通常用いられる焼結法では、三次元形状を内部構造も含めて精密に制御することは難しく、生体活性が下がって破骨細胞による生体分解吸収性も落ちる。われわれのグループは、リン酸三カルシウム粉体に水を加えるとハイドロキシアパタイトに再結晶・硬化する現象に着目し、インクジェットプリンターによる三次元積層造形法を開発した。厚さ100~200 μ mのリン酸三カルシウム粉体薄層に、粘度とpHを調整した水溶液をインクとして吐出して二次元の図形を描き、この過程を繰り返すことで、外部形状だけでなく内部構造に関しても任意の三次元形状を造形することができた(図2)³⁾。

この方法で造形した人工骨は、形状がきわめて精度良く患部に合致し、また焼結をしていないため生体活性が高かった。CT画像から設計した人工骨を用いた臨床研究を終了し安全性を確認した後に、多施設における臨床治験を開始し、現在承認申請準備中である。途中経過では、三次元形状が患部に良く一致しているために、移植

前の形状調整がほぼ必要なく、手術時の固定も2~3か所の縫合で済むために手術時間が大幅に短縮され、人工骨と母骨との癒合も速やかに起こった^{4,5)}。

顆粒状の人工骨に関しては、焼結で製造したブロック状の多孔体を粉砕して、ふるいにかけてという方法が一般に用いられてきた。しかしながら、この方法で造られた人工骨は形やサイズがまちまちで、集積体を形成した際に、人工骨と人工骨の間に空く隙間「連通路」の性状を制御することが不可能であった。われわれのグループは、リン酸三カルシウムをマイクロ射出成形することで、形状と大きさが一定の、高さ1mmのテトラポッドを大量生産することに成功した(図3)⁶⁾。

連通路は、細胞や血管が侵入するのに十分な大きさをもち、無限に連続していることが理想である。これまでの連通路評価法では、実際に細胞や血管が通ることのできない空間までも連通路に含めており、より正確に評価する方法を、細胞や血管の径に近い大きさをもつプラスチックビーズを用いて開発した。この方法を用いること

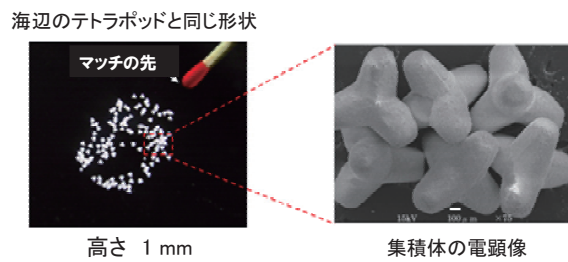


図3 テトラポッド型人工骨のデザイン

で、従来の顆粒状人工骨に比べて、この人工骨は生体にとって有効な連通孔を多く造ることがわかった。大動物の骨欠損部位に埋植すると、集積体の内部まで血管が侵入し、高い強度と形状を維持しつつ比較的ゆっくり骨に置換されていった。現在臨床治験の準備を進めている。

以上のように、患部のニーズにあったスケールで三次元形状を精密に制御することで、人工骨の性能を有意に向上させることができた。プラットフォームとなる第一世代の人工骨が、この手法でほぼ実現できたと考えている。現在、さらなる高機能化を目指して、シグナル因子の配置による治癒速度のアップや、ハイブリッド化による強度向上を試みており、現在、動物実験において良好な結果を認めている。

また、人工軟骨や人工椎間板の素材として、ナノメートルレベルにおいて相互連結可能なマクロマの形状を制御し、きわめて均一なネットワークをもつ高強度ハイドロゲルを開発することに成功している。このゲルは、二液混合により on-site で作成ができるため、インジェクタブル DDS などの応用も目指している^{7~9)}。

本研究において、十分な機能をもつ再生デバイスを構築することにより、再生医療の発展のみならず、新たな治療戦略の一つになるものと考えている。

文 献

- 1) Ohba S, Yano F, Chung U : Tissue engineering of bone and cartilage. *IBMS Bone Key*, **6**: 405-419, 2009
- 2) Chung U : Manufacturing of artificial bones using 3D inkjet printing technology. *Int J Automation Technology*, **3**: 509-513, 2009
- 3) Igawa K, Mochizuki M, Sugimori O, Shimizu K, Yamazawa K, Kawaguchi H, Nakamura K, Takato T, Nishimura R, Suzuki S, Anzai M, Chung U, Sasaki N : Tailor-made tricalcium phosphate bone implant directly fabricated by a three-dimensional ink-jet printer. *J Artif Organs*, **9**: 234-240, 2006
- 4) Saijo H, Kanno Y, Igawa K, Mori Y, Kondo K, Shimizu K, Suzuki S, Chikazu D, Iino M, Sasaki N, Anzai M, Chung U, Takato T : Maxillofacial reconstruction using custom-made artificial bones fabricated by inkjet printing technology. *J Artif Organs*, **12**: 200-205, 2009
- 5) Saijo H, Kanno Y, Mori Y, Suzuki S, Ohkubo K, Chikazu D, Yonehara Y, Chung U, Takato T : A novel method for designing and fabricating custom-made artificial bones. *Int J Oral Maxillofac Surg*, **40**: 955-960, 2011
- 6) Choi S, Liu I, Yamamoto K, Igawa K, Mochizuki M, Sakai T, Ryosuke E, Honnami M, Suzuki S, Chung U, Sasaki N : Development and evaluation of tetrapod-shaped granular artificial bones. *Acta Biomaterialia* **8**: 2340-2347, 2012
- 7) Sakai T, Matsunaga T, Yamamoto Y, Ito C, Yoshida R, Sasaki N, Suzuki S, Shibayama M, Chung U : Design and fabrication of a high-strength hydrogel with ideally homogeneous network structure from tetrahedron-like macromonomers. *Macromolecules*, **41**: 5379-5384, 2008
- 8) Sakai T, Matsunaga T, Akagi Y, Kurakazu M, Chung U, Shibayama M : Highly elastic and deformable hydrogel formed from tetra-arm polymers. *Macromolecular Rapid Commun*, **31**: 1954-1959, 2010
- 9) Li X, Tsutsui Y, Matsunaga T, Shibayama M, Chung U, Sakai T : Precise control and prediction of hydrogel degradation behavior. *Macromolecules*, **44**: 3567-3571, 2011

Development of Intelligent Implant Devices with Regeneration-inducing Capacities

Noriko Hatano* and Yuichi Tei/Ung-il Chung*,**

**Division of Clinical Biotechnology, Center for Disease Biology and Integrative Medicine,
The University of Tokyo Graduate School of Medicine
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8656 Japan*

***Department of Bioengineering, The University of Tokyo School of Engineering and Medicine
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8656 Japan*

(Received July 20, 2012; Accepted for publication September 3, 2012)

Abstract : With the society aging and birthrate declining, tissue engineering for irreversible skeletal damages attracts a great deal of attentions. Although there are several different scaffolds available for skeletal reconstruction, clinicians are not satisfied with their performance. By focusing on shape compatibility of the scaffolds, we have successfully controlled 3D shape of the calcium phosphate-based biomaterials on a millimeter to micrometer scale by inkjet printing and injection molding technologies and thereby developed new artificial bones. By designing and combining tetrahedron-like macromers with mutually reactive end groups, we have successfully developed high-strength hydrogels with extremely homogeneous network structure for artificial cartilage and intervertebral disc. By precisely controlling 3D shape on various scales, it is possible to dramatically enhance the performance of biomaterials. Combination of such biomaterials with bioactive factors will provide appropriate treatment for a large number of patients with skeletal defects.

Key words : tissue engineering, artificial bone, scaffold, biomaterial.